

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Duovent® 0,5 mg/1,25 mg/4 ml solution pour inhalation par nébuliseur

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

4 ml de solution contiennent 0,522 mg de bromure d'ipratropium monohydraté (= 0,500 mg de bromure d'ipratropium anhydre) et 1,250 mg de bromhydrate de fénotérol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour inhalation par nébuliseur.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Le Duovent est un bronchodilatateur indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans dans le traitement symptomatique d'un écoulement d'air limité réversible dans l'asthme (y compris l'asthme d'effort) et dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (telles que la bronchite chronique, la bronchite asthmatiforme chronique et l'emphysème pulmonaire).

On tiendra compte de la nécessité éventuelle d'un traitement anti-inflammatoire concomitant, par exemple aux corticoïdes.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Le traitement doit être initié et administré sous contrôle médical, par exemple en milieu hospitalier. Un traitement à domicile peut être réalisé dans des cas exceptionnels (symptômes graves ou patients expérimentés nécessitant des doses plus élevées) après une consultation avec un médecin expérimenté lorsqu'une faible dose de bronchodilatateur bêta-agoniste à action rapide comme le Duovent HFA a été insuffisante pour soulager les symptômes. Le traitement avec la solution pour inhalation par nébuliseur devrait toujours être débuté par la dose la plus faible (1 ampoule). Dans les cas très graves, deux ampoules peuvent être nécessaires pour soulager les symptômes. L'administration doit être arrêtée lorsqu'un soulagement suffisant des symptômes est atteint.

Les doses recommandées sont les suivantes :

#### Episodes aigus de bronchospasme

Adultes (y compris personnes âgées) :

- Dans la plupart des cas, une ampoule est suffisante pour lever le spasme.  
Dans les cas très graves, l'inhalation d'une 2<sup>ème</sup> ampoule peut être nécessaire pour soulager les symptômes.

Population pédiatrique :

- Adolescents de plus de 12 ans : voir adultes
- Enfants en-dessous de 12 ans : l'utilisation n'est pas recommandée.

### Mode d'administration

#### Précautions à prendre avant l'administration du médicament

Les patients prédisposés au glaucome nécessitent une protection des yeux (voir § "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

- Chaque ampoule est prête à l'emploi et ne nécessite aucune dilution.
- La solution est destinée à l'inhalation et non à l'ingestion ni à l'administration parentérale.
- Le Duovent solution pour inhalation par nébuliseur en monodoses s'administre à l'aide d'un nébuliseur ou d'un appareil à pression positive intermittente.
- L'exposition des poumons au médicament et l'exposition systémique dépendent du type d'inhalateur utilisé et peuvent être plus élevées qu'après administration du Duovent HFA, solution pour inhalation en flacon pressurisé.
- La solution peut également être pulsée par un débit d'oxygène (6 à 8 l/min.).



fig. 1



fig. 2

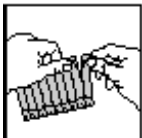


fig. 3

1. Préparer l'inhalateur suivant les instructions du fabricant ou du médecin.
2. Détacher une monodose de l'ensemble (fig. 1).
3. Ouvrir la monodose par torsion de la partie supérieure (fig. 2).
4. Vider le contenu dans le réservoir de l'inhalateur (fig. 3).
5. Utiliser l'inhalateur suivant les instructions.
6. Après emploi, jeter les restes éventuels de solution et nettoyer l'appareil.

Comme le vial monodose ne contient pas de conservateur, afin d'éviter toute contamination microbienne, on l'utilisera dès qu'il est ouvert et pour chaque nouvelle aérosolisation, on ouvrira un nouveau vial. On éliminera les vials partiellement utilisés.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au bromhydrate de fénotérol, à d'autres amines sympathicomimétiques, à un autre dérivé atropinique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients souffrants de thyrotoxicose, de cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou de tachyarrhythmie.
- Enfants de moins de 12 ans.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Hypersensibilité

Des réactions immédiates d'hypersensibilité peuvent se produire après l'administration de Duovent, comme le démontrent les rares cas d'urticaire, d'oedème angioneurotique, d'éruption cutanée, de bronchospasme, d'oedème oro-pharyngé et d'anaphylaxie.

### Bronchospasme paradoxal

Comme avec d'autres médicaments inhalés, Duovent peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant menacer le pronostic vital. Si un bronchospasme paradoxal survient, il y a lieu d'interrompre la prise de Duovent immédiatement et d'utiliser un traitement alternatif.

### Complications oculaires

On utilisera Duovent avec prudence chez les patients prédisposés au glaucome à angle fermé.

Lorsque du bromure d'ipratropium en aérosol (seul ou en mélange avec un bêta-2-mimétique) atteint l'oeil, des cas isolés de complications oculaires (telles que mydriase, pression oculaire accrue, glaucome à angle fermé, douleur oculaire) ont été rapportés.

Lorsqu'apparaissent une douleur oculaire, une vision trouble, des halos, ou des images colorées en même temps qu'une rougeur des yeux (due à une congestion de la conjonctive et un oedème de la cornée), il peut s'agir des symptômes d'un glaucome aigu à angle fermé.

Si un tel ensemble de symptômes apparaissait, il y aurait lieu d'instaurer un traitement par un collyre myotique et de demander immédiatement l'avis d'un spécialiste.

On instruira les patients quant à l'utilisation correcte du Duovent.

On prendra soin de ne pas exposer les yeux à l'aérosolisation.

Il est recommandé que la solution soit aerosolisée via un embout buccal. Si on n'en dispose pas et qu'on utilise un masque, il faut veiller à ce qu'il soit adapté et correctement ajusté. Les patients prédisposés au glaucome seront particulièrement avertis d'être attentifs à se protéger les yeux.

### Effets systémiques

Le Duovent ne doit être utilisé qu'après une évaluation approfondie du rapport risque/bénéfice, en particulier si la dose utilisée est supérieure à la dose recommandée chez les patients souffrant des affections suivantes : hyperthyroïdie, diabète sucré difficile à contrôler, phéochromocytome, infarctus du myocarde récent, maladie cardiaque ou vasculaire grave ou une obstruction des voies urinaires préexistante (par exemple hyperplasie de la prostate ou une obstruction du col vésical).

### Effets cardiovasculaires

Des effets cardiovasculaires peuvent être observés avec des agents sympathomimétiques, dont le Duovent. Il y a des preuves, provenant de données de suivi post-commercialisation et de la littérature, de cas rares d'ischémie myocardique associée à des bêta-agonistes. Il faut recommander aux patients atteints d'une cardiopathie sous-jacente grave (par ex.: cardiopathie ischémique, arythmie ou insuffisance cardiaque grave) qui reçoivent du Duovent de consulter un médecin s'ils ressentent des douleurs dans la poitrine ou s'ils ressentent d'autres symptômes d'aggravation de leur maladie cardiaque. Il y a lieu d'être très attentif à l'évaluation de symptômes tels que la dyspnée et les douleurs dans la poitrine, vu qu'elles peuvent être d'origine tant respiratoire que cardiaque.

### Hypokaliémie

Une hypokaliémie, potentiellement grave, peut être la conséquence d'un traitement aux bêta-2-mimétiques (voir rubrique 4.9) .

### Troubles de la motilité gastro-intestinale

Les patients souffrant de mucoviscidose peuvent se trouver sensibilisés à des troubles du transit gastro-intestinal.

### Dyspnée

Le patient sera averti qu'en cas de dyspnée aiguë s'aggravant rapidement, il devrait être conseillé de consulter un médecin immédiatement.

### Usage prolongé :

- Chez les patients souffrant d'asthme bronchique, le Duovent sera utilisé seulement lorsque nécessaire.
- Chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive légère, le traitement «à la demande», en fonction des symptômes, peut être préférable à l'usage régulier.

L'adjonction ou l'augmentation d'un traitement anti-inflammatoire en vue de contrôler l'inflammation des voies respiratoires et de prévenir une diminution du contrôle de la maladie, sera envisagée chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, répondant au traitement par les corticostéroïdes.

Chez les patients asthmatiques, l'utilisation de doses croissantes de produits contenant un bêta-2-mimétique dans le but de contrôler les symptômes de l'obstruction bronchique, peut suggérer une perte du contrôle de la maladie. Si l'obstruction bronchique s'aggrave, il est inapproprié et potentiellement dangereux d'accroître simplement les doses de bêta-2-mimétiques au-delà des doses recommandées et pendant des périodes prolongées. Dans ce cas, le médecin reconsidérera le schéma de traitement du patient, et en particulier l'opportunité d'un traitement anti-inflammatoire par des corticostéroïdes en inhalation, de façon à prévenir toute diminution du contrôle de la maladie qui serait susceptible de mettre la vie en danger.

L'utilisation d'autres bronchodilatateurs sympathicomimétiques en plus du Duovent ne se fera que sous contrôle médical (voir rubrique 4.5).

### Avertissement antidopage

L'utilisation de Duovent, suite à la présence de fénotérol, peut conduire à des résultats positifs de tests de dépistage d'utilisation abusive de substances à des fins non cliniques, par ex. dans le cadre de l'amélioration des performances sportives (le dopage).

L'inhalation de doses élevées de fénotérol peut causer une élévation de la glycémie. Ce paramètre doit être surveillé chez les diabétiques.

Le Duovent ne doit pas être administré moins de 12 heures avant le début d'une anesthésie avec des anesthésiques hydrocarbonés halogénés.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La co-administration chronique de Duovent avec d'autres médicaments anticholinergiques n'a pas été étudiée. Par conséquent, la co-administration chronique de Duovent avec d'autres médicaments anticholinergiques n'est pas recommandée.

### Médicaments associés à une prolongation de l'espace QT

Les médicaments tels que la quinidine, le disopyramide, la procainamide, les phénothiazines, les antihistaminiques et les anti-dépresseurs tricycliques peuvent être associés à une prolongation de l'espace QT et un risque élevé d'arythmie ventriculaire.

### Agents sympathicomimétiques ou anticholinergiques

L'administration concomitante d'autres agents sympathicomimétiques ou anticholinergiques peut potentialiser les effets indésirables du Duovent. L'utilisation simultanée de fénotérol et de théophylline peut résulter en une potentialisation réciproque, et l'incidence d'arythmie cardiaque peut être augmentée. L'association de fénotérol avec des substances qui potentialisent les effets sympathicomimétiques, telles que la L-dopa, la L-thyroxine, l'oxytocine ou l'alcool, peut avoir des répercussions cardiovasculaires.

### β-bloquants

L'administration concomitante d'un β-bloquant peut mener à une réduction potentiellement grave de la bronchodilatation et ainsi réduire ou contrecarrer l'effet du Duovent. Ceci peut résulter en une crise asthmatique sévère chez les patients sensibles souffrant d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive. Les β-bloquants peuvent causer des bronchoconstrictions sévères chez les patients souffrant d'asthme et sont donc contre-indiqués. C'est pourquoi le Duovent ne doit être administré en association avec des β-bloquants (y compris les gouttes oculaires) qu'après avoir évalué le rapport bénéfice - risque.

### Dérivés xanthiques, les corticostéroïdes et les diurétiques

L'hypokaliémie provoquée par les bêta-2-mimétiques peut être accentuée par un traitement concomitant avec les dérivés xanthiques, les stéroïdes et les diurétiques. On en tiendra compte particulièrement chez les patients souffrant d'obstruction des voies respiratoires grave.

L'hypokaliémie peut engendrer une susceptibilité accrue aux arythmies chez les patients traités par la digoxine.

De plus, l'hypoxie peut aggraver les effets de l'hypokaliémie sur le rythme cardiaque.

Dans de telles situations, on recommande de surveiller les taux sériques de potassium.

### I.M.A.O. et antidépresseurs tricycliques

On administrera les bêta-2-mimétiques avec prudence chez les patients traités par les I.M.A.O. ou par les antidépresseurs tricycliques, vu que l'action des bêta-2-mimétiques peut s'en trouver accrue.

### Anesthésiques hydrocarbonés halogénés

L'inhalation d'anesthésiques hydrocarbonés halogénés, comme l'halothane, le trichlorethylène et l'enflurane, peut accroître la sensibilité aux effets cardio-vasculaires des bêta-2-mimétiques.

### Cisapride

L'action du cisapride sur la motilité gastro-intestinale peut être réduite par la prise simultanée du Duovent.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation du fénotérol ou de l'ipratropium chez la femme enceinte.

**Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.**

On tiendra compte de l'effet inhibiteur du fénotérol sur la contraction utérine. L'utilisation des bêta-2-sympathomimétiques à la fin de la grossesse ou à des doses élevées peut provoquer des effets négatifs chez le nouveau-né (tremblements, tachycardie, fluctuations de la glycémie, hypokaliémie). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du Duovent pendant la grossesse.

### Allaitement

Les études non cliniques ont montré que le bromhydrate de fénotérol est excrété dans le lait maternel.

Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets du bromhydrate de fénotérol chez les nouveaux-nés/nourrissons.

On ignore si l'ipratropium passe dans le lait maternel, mais il est improbable que l'ipratropium atteigne l'enfant de manière significative, spécialement suite à une aérosolisation. Toutefois, un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Duovent en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Des données cliniques sur la fécondité ne sont ni disponibles pour l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol ni pour les deux éléments de cette composition. Lors des études non cliniques réalisées avec les substances individuelles, bromure d'ipratropium et bromhydrate de fénotérol, aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé (voir section 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été réalisée. Cependant, le patient doit être averti qu'il peut ressentir des effets indésirables tels que étourdissement, tremblements, trouble de l'accommodation, mydriase et vision trouble pendant un traitement par Duovent. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines. Si le patient ressent les effets indésirables ci-dessus, il devrait éviter les tâches potentiellement dangereuses telles que conduire ou utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

La plupart des effets indésirables peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques et  $\beta$ -adrénergiques de Duovent. Comme tout traitement topique, Duovent peut entraîner des irritations locales. Les effets indésirables ont été identifiés sur base des données issues d'études cliniques et de la pharmacovigilance durant la période d'utilisation suivant l'approbation du médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors des études cliniques sont : céphalées, toux, bouche sèche, vomissements, nausées et étourdissements, tremblements, pharyngite, dysphonie, tachycardie, palpitations, augmentation de la pression systolique, nervosité.

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ; très rare ( $<1/10.000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles).

Classes de systemes d'organes	Effet indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	réactions cutanées ou réactions de type allergique (hypersensibilité)*, comme une éruption cutanée, un oedème angioneurotique, de l'urticaire, un laryngospasme et des réactions anaphylactiques*	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie*	Rare
Affections psychiatriques	cas d'altérations psychologiques, agitation	Rare
	nervosité	Peu fréquent
Affections du système nerveux	céphalées, légers tremblements des muscles squelettiques, vertiges	Peu fréquent
	hyperactivité	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	troubles de l'accommodation*, glaucome à angle fermé*, augmentation de la pression intra-oculaire*, mydriase*, vision trouble*, douleur oculaire*, œdème cornéen*, hyperémie de la conjonctive*, halo*. Voir aussi § "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi".	Rare
Affections cardiaques	fibrillation auriculaire, arythmies, tachycardie supraventriculaire*, ischémie myocardique*	Rare
	tachycardie, augmentation du rythme cardiaque, palpitations	Peu fréquent :
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	toux	Fréquent
	pharyngite, dysphonie	Peu fréquent
	bronchospasme, irritation de la gorge, œdème pharyngé, spasme laryngé*, bronchospasme paradoxal*, sécheresse de la gorge*	Rare
Affections gastro-intestinales	sécheresse de la bouche, nausées, vomissements	Peu fréquent
	stomatite, glossite, œdème buccal*, troubles du transit gastro-intestinal, constipation* et diarrhée	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, hyperhidrose*, urticaire, prurit, angio-œdème*	Rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	myalgie, faiblesse et spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	rétenion urinaire	Rare
Investigations	augmentation de la tension artérielle systolique	Rare
	diminution de la tension artérielle diastolique	Peu fréquent

\* Cet effet indésirable a été notifié spontanément dans le cadre de données de suivi post-commercialisation. Cet effet indésirable n'a été observé dans aucun des essais cliniques sélectionnés avec le Duovent. L'estimation est basée sur la limite supérieure de son intervalle de confiance à 95%, calculée à partir de la totalité des patients traités dans les essais cliniques et les études.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### *Belgique*

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance : Site internet : [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### *Luxembourg*

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

On doit s'attendre à ce que les effets d'un surdosage soient principalement liés au composant fénotérol: les symptômes attendus sont ceux découlant d'une stimulation bêta-2-mimétique excessive, les plus courants étant la tachycardie, les palpitations, les tremblements, l'hypertension, l'hypotension, la dissociation des tensions artérielles systolique et diastolique, la douleur angineuse, les arythmies et la rougeur faciale. Une acidose métabolique et une hypokaliémie ont également été observés avec le fénotérol lors d'une administration de doses supérieures à celles recommandées pour les indications enregistrées du Duovent. La kaliémie doit être surveillée.

Les symptômes attendus d'un surdosage en ipratropium (comme la sécheresse de la bouche, les troubles de l'accommodation visuelle et l'augmentation du rythme cardiaque) sont de nature bénigne et transitoire, étant donné que la biodisponibilité systémique de l'ipratropium inhalé est très faible.

### Traitement

Le traitement avec Duovent devrait être interrompu. La surveillance du taux d'acide et d'électrolytes devrait être envisagée.

Administration de sédatifs, tranquillisants; et soins intensifs si nécessaire dans des cas sévères.

Les bêta-bloquants, de préférence bêta-1-sélectifs, conviennent comme antidotes spécifiques; toutefois il faut tenir compte d'un éventuel accroissement de l'obstruction bronchique et ajuster soigneusement la dose chez les patients souffrant d'asthme bronchique ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, vu le risque d'un bronchospasme sévère, qui pourrait être fatal.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Adrénergiques en combinaison avec des anticholinergiques pour les maladies obstructives des voies respiratoires.  
Code ATC: R03A L01

Le Duovent contient 2 bronchodilatateurs: l'ipratropium, substance anticholinergique et le fénotérol, sympathicomimétique bêta-2-adrénergique.

### Mécanisme d'action

L'ipratropium est un dérivé ammonium quaternaire, aux propriétés anticholinergiques (parasymphicolytique). La bronchodilatation qui suit l'inhalation de Duovent est essentiellement un effet local spécifique et non systémique. Les substances anticholinergiques empêchent l'augmentation de la concentration intracellulaire de  $Ca^{++}$  résultant de l'interaction de l'acétylcholine avec les récepteurs muscariniques des muscles lisses des voies respiratoires. La libération de  $Ca^{++}$  est médiée par le système de second messenger constitué d'IP3 (triphosphate d'inositol) et de DAG (diacylglycérol).

Des études cliniques et non cliniques suggèrent que l'ipratropium ne possède pas d'effet délétère sur le système respiratoire et notamment sur les sécrétions des muqueuses, la clairance mucociliaire et sur les échanges gazeux.

Aux doses thérapeutiques, le fénotérol est un sympathicomimétique bêta-2-adrénergique.

A des doses supra-thérapeutiques, il stimule les récepteurs bêta-1. Son utilisation en cas de bronchospasme repose sur l'effet bronchodilatateur obtenu par stimulation des récepteurs bêta-2 des muscles lisses des voies respiratoires.

L'occupation des récepteurs bêta-2 active l'adénylate cyclase via une protéine G stimulante. L'augmentation d'AMPc active la protéine kinase A qui va phosphoryler les protéines cibles des muscles lisses.

### Effets pharmacodynamiques

Le bromhydrate de fénotérol relâche les muscles lisses des bronches et des vaisseaux et protège contre une bronchoconstriction induite par des stimuli tels que l'histamine, la méthacholine, l'air froid et les allergènes. La libération des médiateurs de la bronchoconstriction et de l'inflammation à partir des mastocytes est inhibée par l'administration de fénotérol.

Une augmentation de la clairance mucociliaire a été démontrée chez les animaux après administration de doses de fénotérol (0,6 mg).

Les concentrations plasmatiques élevées, atteintes après administration orale ou intraveineuse, inhibent la motilité utérine.

A des doses élevées, les effets métaboliques suivants sont observés: lipolyse, glycogénolyse, hyperglycémie et hypokaliémie.

Les effets bêta-adrénergiques sur le coeur apparaissent suite aux effets vasculaires du fénotérol, à la stimulation des récepteurs cardiaques bêta-2 et à des doses supra-thérapeutiques, par stimulation des récepteurs bêta-1.

Comme avec d'autres agents bêta-adrénergiques, des prolongations de l'intervalle QTc ont été rapportées. Pour le fénotérol solution pour inhalation en flacon pressurisé, celles-ci étaient discrètes et observées à des doses plus élevées que les doses recommandées. Toutefois, l'exposition systémique après l'administration par nébuliseur pourrait être supérieure à celle après administration de doses recommandées pour les solutions pour inhalation en flacon pressurisé. La signification clinique n'est pas établie.

Les tremblements constituent un effet fréquemment observé avec les bêta-agonistes. Contrairement à ce qui est le cas pour l'effet sur le muscle lisse, un phénomène de tolérance peut apparaître pour les effets systémiques bêta-agonistes sur le muscle squelettique.

Le Duovent associe le fénotérol et l'ipratropium, qui, grâce à leurs modes d'action différents, ont un effet bronchodilatateur synergique sans pourtant que les effets secondaires de chacune des deux substances soient potentialisés. En pathologie bronchique, l'association de deux substances à action bronchodilatatrice complémentaire se révèle efficace chez un plus grand nombre de patients dont la réponse à l'une ou l'autre des composantes (bêta-2-mimétique ou anticholinergique) était incomplète.

### Efficacité et sécurité clinique

Deux études (l'une chez les patients souffrant d'asthme, l'autre chez des patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive), ont démontré que le Duovent est aussi efficace que l'administration d'une dose deux fois supérieure en fénotérol et sans ipratropium, mais il permet une meilleure tolérance aux doses cumulatives.

Il est plus efficace que chacun de ses composants pris isolément.

Vu la rapidité d'action du Duovent, celui-ci peut être utilisé en cas d'épisodes aigus de bronchospasme.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'effet thérapeutique de l'association du bromure d'ipratropium et du bromhydrate de fénotérol est dû à une action locale sur les voies respiratoires. C'est pourquoi la bronchodilatation ainsi produite ne dépend pas de la pharmacocinétique du fénotérol et de l'ipratropium dans l'organisme. Les études pharmacocinétiques ont toutefois montré l'équivalence des deux formulations, avec ou sans gaz fréons.

Après inhalation, en général, 10 à 30% de la dose sont déposés dans les poumons, dépendant de la formulation, de la technique d'inhalation et de l'appareil, tandis que le reste de la dose administrée est déposé dans l'embout buccal, la bouche et la partie supérieure des voies respiratoires (oropharynx). Une quantité similaire de la dose est déposée dans les voies respiratoires après inhalation par aérosol doseur avec HFA. La partie de la dose déposée dans les poumons atteint la circulation très rapidement (en quelques minutes). La quantité déposée dans l'oropharynx est lentement avalée et passe dans le tractus gastro-intestinal. Par conséquent, l'exposition systémique dépend à la fois de la biodisponibilité orale et pulmonaire.

Il n'y a pas de raison de croire que la pharmacocinétique de chacun des composants est différente lors de l'association par rapport à leur usage isolé.

### Bromhydrate de fénotérol:

#### Absorption

La biodisponibilité absolue après administration orale est faible (environ 1,5%). La biodisponibilité absolue du fénotérol après inhalation est de 18,7 %. L'absorption à partir du poumon suit une évolution biphasique. 30 % de la dose de bromhydrate de fénotérol sont absorbés rapidement avec une demi-vie de 11 minutes, et 70 % sont absorbés lentement avec une demi-vie de 120 minutes.

#### Distribution

Le fénotérol est largement distribué dans l'organisme. Environ 40 % du médicament sont liés aux protéines plasmatiques. Dans ce modèle à 3 compartiments, le volume apparent de distribution du fénotérol à l'état d'équilibre ( $V_{dss}$ ) est d'environ 189 L ( $\approx 2,7$  L/kg). Des études non cliniques menées sur des rats ont révélé que le fénotérol et ses métabolites ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

#### Biotransformation

Le fénotérol subit un métabolisme important par conjugaison en glucuronides et en sulfates chez l'homme. Après administration orale, le fénotérol est métabolisé principalement par sulfatation. Cette inactivation métabolique de la molécule mère commence déjà dans la paroi intestinale.

#### Élimination

Après inhalation, l'excrétion rénale cumulative (0-24h) est estimée à 1% de la dose inhalée. Sur base de ces données, la biodisponibilité totale des doses inhalées du bromhydrate de fénotérol est estimée à 7%. Le fénotérol a une clairance totale de 1,8 L/min et une clairance rénale de 0,27 L/min.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Après administration intraveineuse, le profil taux plasmatiques-temps peut être décrit comme modèle tri-compartimental avec une demi-vie d'élimination d'à peu près 3 heures. Après administration orale, la radioactivité totale excrétée après 48h dans les urines est d'environ 39% de la dose et dans les fèces d'environ 40,2% de la dose.

### Bromure d'ipratropium:

#### Absorption

L'excrétion rénale cumulative (0-24h) de la substance parente est inférieure à 1% de la dose orale et approximativement 3 à 13% de la dose administrée par inhalation.

Sur base de ces données, la biodisponibilité totale des doses orales et inhalées du bromure d'ipratropium est estimée à 2% et 7 à 28% respectivement. Tenant compte de ceci, les portions avalées du bromure d'ipratropium ne contribuent pas de façon relevante à l'exposition systémique.

#### Distribution

Les paramètres pharmacocinétiques ont été déduits des taux plasmatiques après administration intraveineuse. Une décroissance biphasique rapide des taux plasmatiques a été observée. Le volume de distribution apparent à l'équilibre ( $V_{dss}$ ) est d'environ 176 L ( $\approx 2,4$  L/kg). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (moins de 20%). Des études non cliniques chez le rat et le chien ont démontré que l'amine quaternaire d'ipratropium ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La liaison des principaux métabolites urinaires au récepteur muscarinique est négligeable et les métabolites doivent être considérés comme inefficaces.

#### Biotransformation

Après administration intraveineuse, environ 60% d'une dose sont métabolisés, la majeure partie probablement dans le foie, par oxydation.

#### Élimination

La demi-vie plasmatique de la substance active en phase terminale est d'environ 1,6 heures.

La clairance totale d'ipratropium est de 2,3 L/min et la clairance rénale est de 0,9 L/min.

Dans une étude du bilan d'excrétion, l'excrétion rénale cumulative (6 jours) de la radioactivité liée à la substance (incluant la substance parent et les autres métabolites) a représenté 9,3% après administration orale et 3,2% après inhalation. La radioactivité totale excrétée dans les fèces est de 88,5% après administration orale et 69,4% après inhalation.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium - Acide chlorhydrique - Eau purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans

Ne pas utiliser Duovent après la date de péremption mentionnée sur l'emballage après la mention «EXP». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières concernant la température. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution pour inhalation par nébuliseur, à usage unique (sans conservateur): boîtes de 20 ou 60 ampoules de 4 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme la solution ne contient pas d'agents conservateurs, afin d'éviter toute contamination microbienne, on ouvrira l'ampoule juste avant l'utilisation et on utilisera une nouvelle ampoule pour chaque séance d'aérosolisation. On écartera les ampoules partiellement utilisées, ouvertes depuis quelques heures ou endommagées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim SComm  
Avenue Arnaud Fraiteur 15-23  
1050 Bruxelles

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE168506  
Luxembourg : 2009030358

- NN 0213187 : 1\*20 ampoules
- NN 0334716 : 1\*60 ampoules

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

09.03.1995 – 10.03.2009

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/05/2025